

THESIS

MUNICH

1966

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.

UNTERSUCHUNGEN ZUR FRAGE
DES SOGENANTEN SPÄTVERSAGENS
DER SULFONYLHARNSTOFFTHERAPIE

Emma / Reisner

UNTERSUCHUNGEN ZUR FRAGE
DES SOGENANTEN SPÄTVERSAGENS
DER SULFONYLHARNSTOFFTHERAPIE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Emma Reisner
aus München

München 1966

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent;	Priv.-Doz. Dr. H. MEHNERT
Coreferent;	Prof. Dr. W. SEITZ
Dekan;	Prof. Dr. R. ZENKER

Tag der mündlichen Prüfung: 5.4.1966

INHALTSVERZEICHNIS

I. EINLEITUNG	5
II. PATIENTENGUT UND METHODIK	6
III. ERGEBNISSE	8
IV. DISKUSSION	14
a) Besprechung des vorliegenden Schrifttums	14
b) Besprechung der eigenen Ergebnisse	19
V. ZUSAMMENFASSUNG	23
VI. LITERATUR	24



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154017_0122

I. EINLEITUNG

Im Jahre 1954 begannen Franke und Fuchs mit der Prüfung eines Sulfonamids, des Carbutamid, in der Diabetestherapie, nachdem sie den blutzuckersenkenden Effekt dieser Substanz an stoffwechselgesunden Versuchspersonen festgestellt hatten. Carbutamid und vor allem auch Tolbutamid konnten sich bald einen festen Platz in der Behandlung der Zuckerkrankheit sichern, zumal sich zeigte, dass diese oralen Antidiabetika das für ein Langzeittherapeutikum erforderliche Minimum an Toxizität aufwiesen. Während über diese günstigen Eigenschaften, sowie über den blutzuckersenkenden Effekt von Carbutamid und Tolbutamid in der Literatur weitgehend Einigkeit besteht, gehen die Meinungen in Hinblick auf den möglichen Dauererfolg weit auseinander. Die Zahlenangaben, wieviel Diabetiker nach mehrjähriger Behandlung nicht mehr auf Sulfonylharnstoffe ansprechen, schwanken zwischen 3 % und 70 %. Es liegt auf der Hand, dass solche Differenzen nicht allein auf einer zufälligen Patientenauswahl beruhen können. Vielmehr drängt sich der Verdacht auf, dass erhebliche Unterschiede in der Definition und Auswertung der Spätversager bestehen.

Aufgabe dieser Arbeit sollte es deswegen sein, nach bestimmten genau festgelegten Kriterien, die Häufigkeit der "Sulfonylharnstoff-Spätversager" zu ermitteln. Dabei sollten nur solche Patienten Berücksichtigung finden, bei denen auf Grund sorgfältiger und häufiger Untersuchungen nicht nur eine Beurteilung des Diabetes sondern des gesamten internistischen Befundes möglich war. Die aus dem Krankengut der Diabetikerambulanz der Medizinischen Universitätspoliklinik München gewonnenen Ergebnisse sollten dann mit den Resultaten anderer Autoren verglichen werden.

II. PATIENTENGUT UND METHODIK

Von den ca. 650 Patienten, die während der vergangenen acht Jahre in der Diabetikerambulanz der Medizinischen Universitätspoliklinik München mit Sulfonylharnstoffen behandelt wurden, liessen sich 430 Fälle kontinuierlich über einen längeren Zeitraum verfolgen. Bei den übrigen Patienten konnten infolge unregelmässiger und zu seltener Stoffwechselkontrollen keine genauen Aussagen über den Therapieverlauf gemacht werden. Von vornherein von der oralen Therapie ausgenommen wurden Diabetiker vom jugendlich instabilen Typ (mit völliger Erschöpfung der endogenen Insulinproduktion), da, wie seit den Untersuchungen Loubatières mit einer ähnlichen Substanz, dem IPDT, bekannt ist, bei dieser Gruppe keine Besserung der Stoffwechsellage unter der oralen Therapie zu erwarten war. Ebensowenig erhielten Patienten, deren Stoffwechsel mit Diät allein gut kompensiert war, orale Antidiabetika. Bei den versuchsweise vorübergehend oder dauernd auf Sulfonylharnstoffe eingestellten Patienten handelte es sich also durchwegs um sog. Altersdiabetiker (Manifestationsalter der Erkrankung im allgemeinen über 40 Jahre) mit relativem Insulinmangel, der durch Kostbeschränkung allein nicht mehr ausgeglichen werden konnte.

Der kleinere Teil dieser Patienten hatte vor der Sulfonylharnstofftherapie längere Zeit Insulin gespritzt oder war vorübergehend stationär mit Fremdinsulin behandelt worden. Die weitaus überwiegende Zahl der Patienten, deren Diabetes schon längere Zeit bestand, war ursprünglich mit Diät allein eingestellt gewesen. Bei frisch entdeckten Altersdiabetikern war stets versucht worden, die erste Stoffwechselbesserung nur mit diätetischen Massnahmen zu erzielen.

Zu Beginn der Tolbutamid- (ca. 90 % der Fälle) oder Carbutamidbehandlung (ca. 10 % der Fälle) wurde in der üblichen Weise verfahren. Es wurden 5 (1. Tag), 4 (2. Tag), 3 (3. Tag) und 2 (4. Tag) Tabletten Rastinon oder Artosin bzw. Invenol oder Nadisan gegeben (1 Tbl. enthält 0,5 g Substanz). Die Höhe der Erhaltungsdosis richtete sich vom fünften Tag an nach der Höhe der Blut- und Harnzuckerwerte. Es wurden jedoch nie mehr als 3 Tbl. pro die als Erhaltungsdosis verordnet, da erfahrungsgemäss eine höhere Dosierung keine vermehrte Blutzuckersenkung zur Folge hat.

Bei den zu Beginn der Therapie häufigeren, später in Abständen von vier bis sechs Wochen erfolgten Stoffwechselkontrollen wurde eine Probe des gesammelten und gemessenen 24-Stunden-Harnes polarimetrisch auf ihren Glucosegehalt untersucht. Ausserdem wurden zwei Blutzuckerkontrollen (9 Uhr und 11 Uhr) nach der Methode von Hagedorn-Jensen durchgeführt. Mit dieser Methode wer-

den bekanntlich die Werte der Gesamtreduktion erfasst, die etwa 20 - 25 mg% oberhalb der Werte der "wahren Glucose" liegen. Die Patienten waren dabei nicht nüchtern, sondern hatten ihr erstes bzw. zweites Frühstück ca. eineinhalb Stunden vorher eingenommen.

Als Norm für gute Dauereinstellung mit Sulfonylharnstoffen galten Blutzuckerwerte von höchstens 180 - 200 mg% im Halbtagesprofil und vorwiegend Harnzuckerfreiheit oder gelegentlich Harnzuckerhöchstwerte bis 10 g pro 24 Std. (Azeton negativ).

Die Aufgliederung des Patientengutes erfolgte nach Behandlungsdauer und Therapieergebnissen. Dabei ergaben sich folgende Untergruppen:

- 1) Therapieerfolge: Patienten, die seit Therapiebeginn mit Sulfonylharnstoffen bei regelmässiger Kontrolle gute Stoffwechselkompensation nach den oben angeführten Kriterien zeigen.
- 2) Primärversager: Patienten, bei denen innerhalb der ersten vier Wochen keine optimale Einstellung zu erzielen war. Bei diesen Patienten hätte man an sich wegen des höheren Lebensalters bei Manifestation der Erkrankung und und gegebenenfalls auch wegen der niedrigen, vorher erforderlichen Insulinmengen (weniger als 20 Einheiten pro die) ein Ansprechen auf die orale Therapie erwarten können.
- 3) Verkappte Primärversager: Patienten, deren Stoffwechsellage sich nach einiger Zeit erheblich verschlechterte, bei denen aber nachträglich zugegeben werden muss, dass sie bereits innerhalb der ersten vier Wochen nur ungenügend auf Sulfonylharnstoffe angesprochen hatten und eigentlich nicht längere Zeit bei dieser Therapie hätten belassen werden dürfen.
- 4) "Infekt"-oder "Steroid"-Versager: Patienten, bei denen die Therapie nach anfänglichem Erfolg später wegen interkurrenter Infekte oder einer Steroidbehandlung versagte.
- 5) Diätversager: Patienten, die trotz der gemäss ihrem Sollgewicht verordneten Diät in der Phase des Spätversagens erheblich an Gewicht zunahmen, die auf Befragen immer wieder grobe Diätfehler zugaben, und die infolgedessen stark wechselnde Blut- und Harnzuckerwerte aufwiesen.
- 6) Sekundärversager: Patienten, die zu Therapiebeginn optimal eingestellt waren (siehe 1.), die trotz genauen Befolgens der Diätvorschriften (unter anderem zu erkennen an Gewichtskonstanz oder Gewichtsabnahme) nach Monaten oder Jahren ohne äusserlich ersichtliche Ursache eine allmähliche Stoffwechselverschlechterung erfuhren und einer anderen Therapie zugeführt werden mussten.

III. ERGEBNISSE

Die Ergebnisse der bei 430 Patienten durchgeführten Analysen sind aus Tabelle 1 und 2, sowie den Abbildungen 1 bis 4 zu erkennen.

Tabelle 1: Ergebnisse der Sulfonylharnstofftherapie bei 430 Diabetikern in Abhängigkeit vom Manifestationsalter der Erkrankung und Übergewicht der Patienten.

	Patientenzahl	Angabe in %	Manifestationsalter	Übergewicht in kg	2Sx	(Broca) (P=0,05)
Therapieerfolge	284	66,0	58,8	13,6	<u>+</u>	1,49
Primärversager	70	16,3	56,0	13,3	<u>+</u>	3,24
Verkappte Primärversager	20	4,6	59,0	10,7	<u>+</u>	4,72
"Infekt"-oder "Steroid"-Versager	2	0,5	56,5	---		---
Diätversager	39	9,1	58,0	22,4	<u>+</u>	3,66
Sekundärversager	15	3,5	58,0	3,6	<u>+</u>	4,66
Gesamt-Patientenzahl	430	100,0	---	---		---

Tabelle 2: Ergebnisse der Sulfonylharnstofftherapie bei 430 Diabetikern innerhalb einzelner Behandlungsjahre.

1. Behandlungsjahr:	Therapieerfolge	90 = 46,4 %
	Primärversager	70 = 36,1 %
	Verkappte Primärversager	20 = 10,3 %
	Infektversager	1 = 0,5 %
	Diätversager	10 = 5,2 %
	Sekundärversager	3 = 1,5 %
Gesamtzahl der Patienten		194 = 100,0 %
2. Behandlungsjahr:	Therapieerfolge	59 = 80,8 %
	Steroidversager	1 = 1,4 %
	Diätversager	10 = 13,7 %
	Sekundärversager	3 = 4,1 %
	Gesamtzahl der Patienten	73 = 100,0 %
3. Behandlungsjahr:	Therapieerfolge	32 = 71,1 %
	Diätversager	10 = 22,2 %
	Sekundärversager	3 = 6,7 %
	Gesamtzahl der Patienten	45 = 100,0 %
4. Behandlungsjahr:	Therapieerfolge	27 = 77,2 %
	Diätversager	4 = 11,4 %
	Sekundärversager	4 = 11,4 %
	Gesamtzahl der Patienten	35 = 100,0 %
5. Behandlungsjahr:	Therapieerfolge	24 = 85,8 %
	Diätversager	2 = 7,1 %
	Sekundärversager	2 = 7,1 %
	Gesamtzahl der Patienten	28 = 100,0 %
6. Behandlungsjahr:	Therapieerfolge	22 = 95,7 %
	Diätversager	1 = 4,3 %
	Gesamtzahl der Patienten	23 = 100,0 %
7. Behandlungsjahr:	Therapieerfolge	15 = 88,2 %
	Diätversager	2 = 11,8 %
	Gesamtzahl der Patienten	17 = 100,0 %
8. Behandlungsjahr:	Therapieerfolge	15 = 100,0 %

*Ergebnisse der Sulfonylharnstofftherapie bei 430
Diabetikern (Behandlungsdauer 0-8 Jahre).*

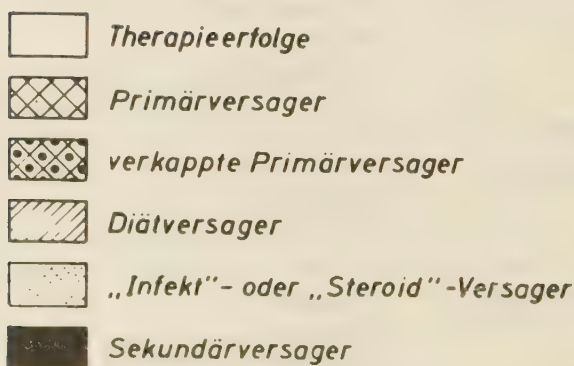
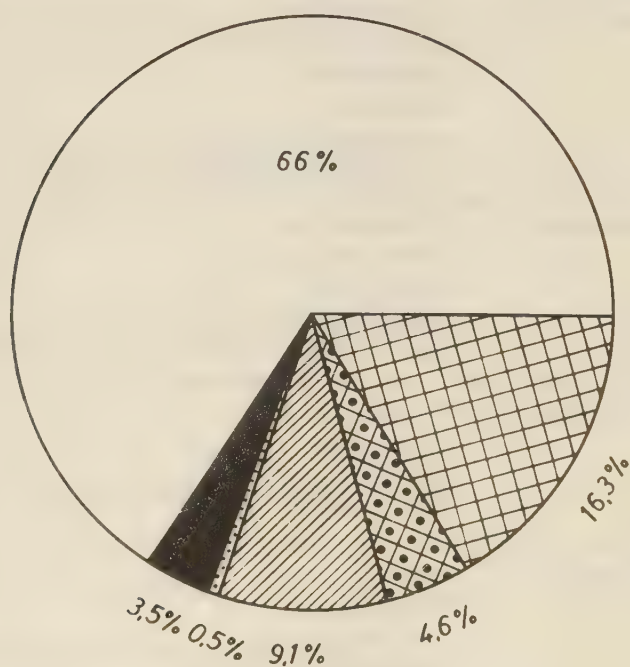


Abbildung 1

Ergebnisse der Sulfonylharnstofftherapie und Abweichungen vom Sollgewicht
(nach BROCA) bei 430 Diabetikern (Behandlungszeit 0-8 Jahre).

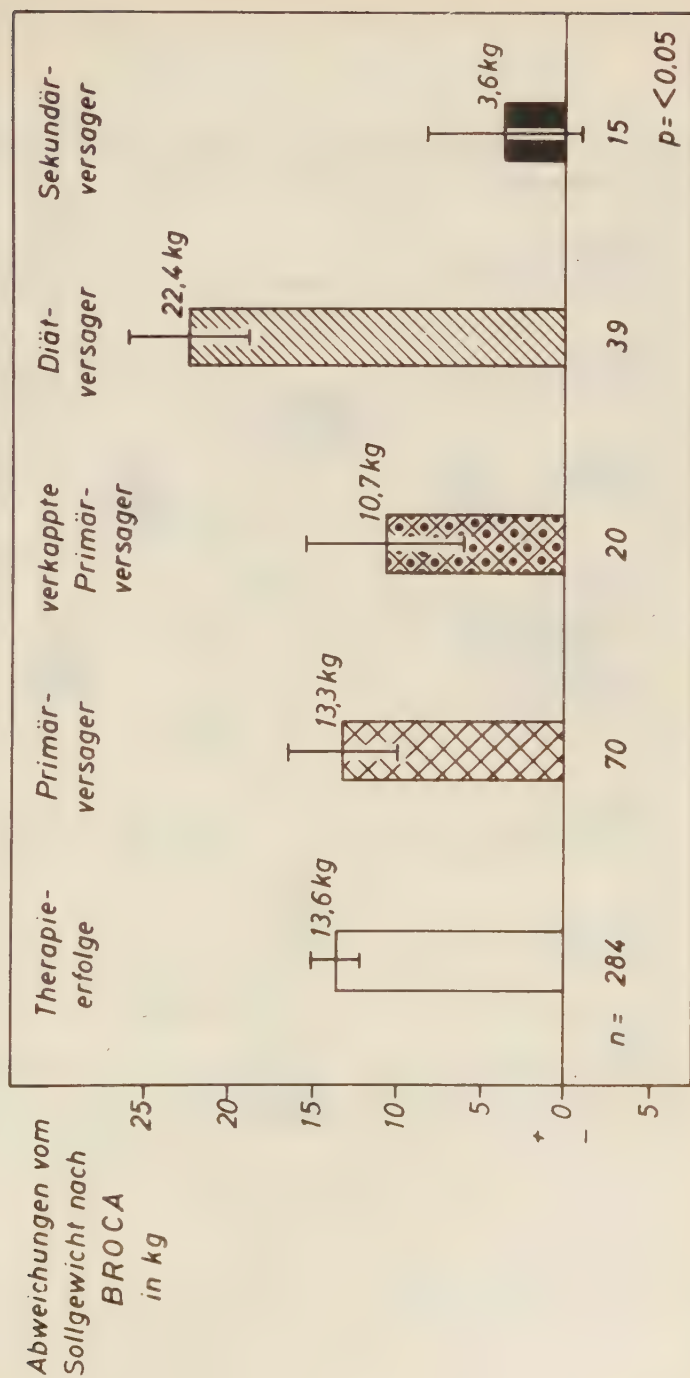


Abbildung 2

Ergebnisse der Sulfonylharnstofftherapie innerhalb einzelner Behandlungsjahre (430 Diabetiker, Behandlungszeit 0–8 Jahre).

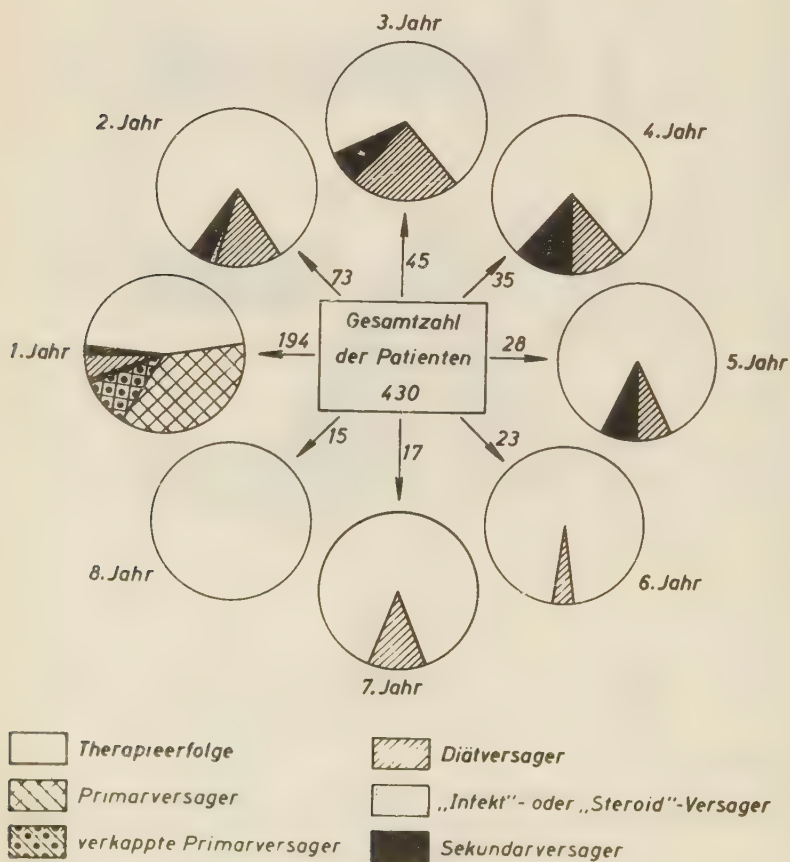


Abbildung 3

Zunahme des Versagens der Sulfonharnstofftherapie (ausgenommen Primärversager)
bei 340 Diabetikern im Laufe von 8 Behandlungsjahren.

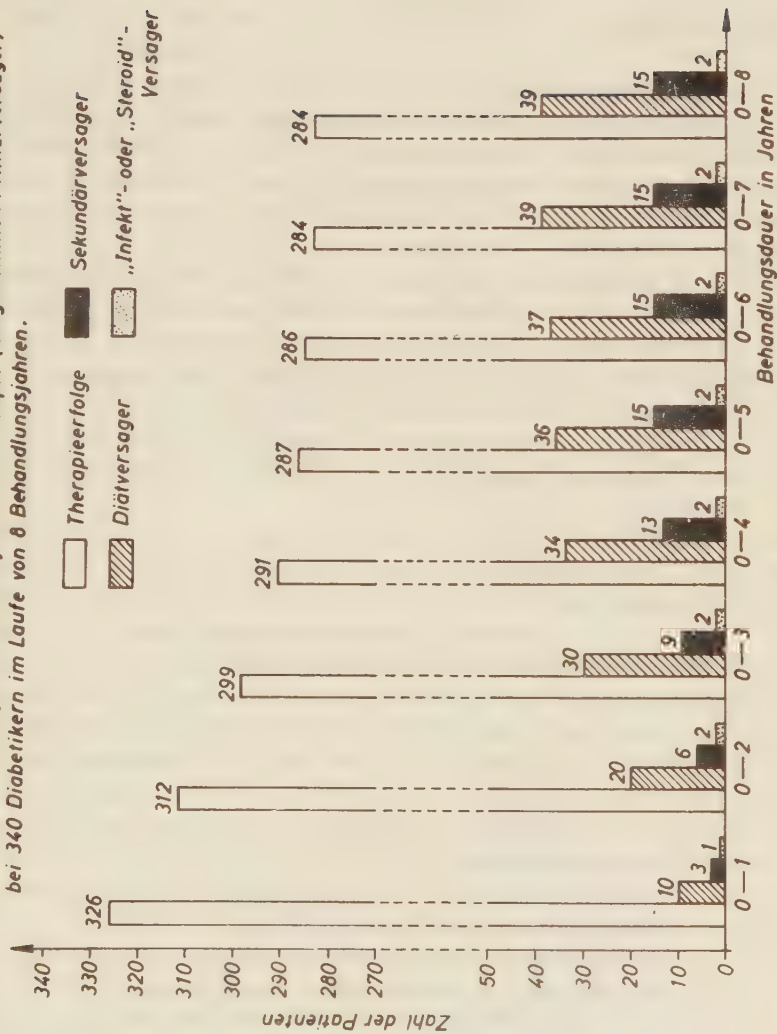


Abbildung 4

IV. DISKUSSION

a) Besprechung des vorliegenden Schrifttums

Wie bereits anfangs erwähnt, bestehen bezüglich Häufigkeit und Definition des Spätversagens der Sulfonylharnstofftherapie in der gesamten Literatur erhebliche Unterschiede. Die für unsere Untersuchungen gültige Definition der einzelnen Versagerformen wurde auf Seite 7 gegeben. Im Folgenden soll versucht werden, chronologisch eine kurze Darstellung der wichtigsten Beiträge zu geben.

1956 Während Bertram, Bendtfeldt und Otto nach sechs Monaten bei ihren 335 Patienten noch keine Abschwächung des blutzuckersenkenden Effektes von Nadisan bemerken konnten, wiesen Heinsen und Hagen als erste auf die Möglichkeit hin, dass Sulfonylharnstoffe in einer Reihe von Fällen bei längerer Verabfolgung ihre Wirkung verlieren.

Engelhard hatte unter über 200 Patienten 20 Spätversager, Nichteinnehmen der Tabletten, Diätfehler oder verkapptes Primärversagen konnten nicht nachgewiesen werden.

1957 Camerini-Davalos und Mitarbeiter fanden nach einer Behandlungsdauer von sechs Monaten in einem nicht ausgewählten Patientengut eine Versagerrate von 31 %.

Stötter teilt in seinem "Erfahrungsbericht über eineinhalb Jahre orale Diabetes therapie mit Rastinon" mit, dass die Spätversagerquote bei 1,8 % lag. Ähnlich niedrige Ergebnisse hat auch Stratmann zu verzeichnen.

Höpker glaubt das Spätversagen der Sulfonylharnstofftherapie auf Kohlenhydratüberbelastung, d. h. Diätfehler zurückführen zu können.

Pfeiffer, Schöffling, Steigerwald, Treser und Otto geben zu, dass ihre Spätversager (7,8 %) von vornherein nicht optimal auf Sulfonylharnstoffe angesprochen hatten.

Blöch und Lenhardt berichten, dass sich eine Abschwächung der Rastinonwirkung bisher nicht gezeigt habe.

Brogli und Mitarbeiter fanden nach ein bis zwei Jahren unter 200 Patienten nur drei echte Sekundärversager, während bei vier Patienten ein Versagen der Therapie infolge mangelhaften Einhaltens der Diät und bei weiteren zwei Patienten infolge interkurrenter Infekte nachgewiesen werden konnte.

1958 Heinsen betont, dass die häufigste Ursache des Sekundärversagens Nichteinhalten der Diät sei, und dass man in diesem Falle nicht von

einem Versagen der Tabletten-therapie sprechen kann, weil man ebenso von einem Versagen der Insulintherapie sprechen müsste, wenn ein mit Insulin eingestellter Diabetiker wegen Diätfehlern entgleist.

Otto-Bendtfeldt und Otto fanden unter ihren Sekundärversagern keinen Fall, der früher einmal optimal eingestellt war, während 60 % der Versager von vornherein eine nur knapp ausreichende Stoffwechsella-ge gezeigt hatten.

Hofstetter und Ramel berichten nach einer Behandlungsdauer von zweieinhalb Jahren, dass sich keine echten Spätversager gezeigt hätten. Das Versagen war stets durch exogene Faktoren aufzuklären.

Strauzenberg und Mitarbeiter stellten eine Abhängigkeit des Se-
kundärversagens von der Qualität der vorherigen Einstellung fest. Bei
1000 Diabetikern ergaben sich im Schnitt 4,2 % Sekundärversager, und
zwar bei gut eingestellten Patienten 0,6 %, bei mässig eingestellten 7 %,
und bei von vornherein schlecht eingestellten Patienten 13 % Versager.

Dotevall hatte in einer Gruppe von 65 Diabetikern 15 Patienten zu
verzeichnen, bei denen die Therapie nach zwei bis achtzehn Monaten
versagte. Unter Spätversagern versteht der Autor Patienten, die anfangs
optimal angesprochen hatten, deren Stoffwechsella-ge sich jedoch nach
einer Behandlungszeit von zwei Monaten oder länger erheblich verschlech-
terte.

Mehnert, Camerini-Davalos und Marble teilen folgende Ergebnisse
mit: Erfolge 71,1 %, Primärversager 17,6 %, Diätversager 1,2 %, Se-
kundärversager 4 %, Versager aus verschiedenen Gründen 6,1 %. Die Be-
handlungsdauer betrug ein bis zwanzig Monate.

1959 Nach Christoffel ist bei einem Fünftel der Zuckerkranken eine
dauernde per os durchgeführte Behandlung nicht möglich. In 11 % ver-
sagt Rastinon nach einiger Zeit. Es kann jedoch dann auf Invenol umge-
stellt werden.

Hauk und Marnig weisen darauf hin, dass eine optimale Einstellung,
d. h. Normalisierung der Stoffwechsella-ge, schon deshalb anzustreben
sei, weil schlecht eingestellte Diabetiker in gehäufter Masse entglei-
sen, und dann unberechtigt als Sekundärversager bezeichnet werden.

Stratmann nimmt an, dass bei einem Versagen der Sulfonylharn-
stofftherapie immer eine ungenügende Erfahrung im Umgang mit den
Medikamenten und nicht die Mittel selbst die Ursache seien.

Nach Seidler und Stötter betrug die Spätversagerquote 6,1 % (46 Pa-
tienten). Als auslösende Faktoren konnten Infekte (8 mal), Hyperthyreosen
(8 mal), Nichteinhalten der Diät (10 mal) und von vornherein schlechtes
Ansprechen auf Sulfonylharnstoffe (4 mal) nachgewiesen werden.

De Lawter und Mitarbeiter teilen nach dreijähriger Behandlung mit Tolbutamid eine Sekundärversagerrate von 29,5 % mit. Das monatliche Versagen betrage durchschnittlich etwa 3 %.

Joplin, Fraser, Russel und Vallance-Owen fanden nach einer Behandlungsdauer von einem Jahr bei 21 von 24 gut eingestellten Patienten und bei 8 von 9 mässig eingestellten Patienten das gleiche Ansprechen auf Tolbutamid. Das Versagen war durch Änderung der Dosierung nur wenig zu beeinflussen.

Von O'Donovan liegen folgende Ergebnisse vor: Unter 9146 Patienten, die Tolbutamid erhalten hatten, betrug die Gesamtzahl der Versager 468 (5,1 %). In 246 Fällen konnten Diätfehler, Infektionen oder andere Stress-Situationen für das Versagen verantwortlich gemacht werden. Nur in 222 Fällen (2,4 %) lag ein echtes Sekundärversagen vor.

1960 Pfeiffer betont, dass das Sekundärversagen auf Erschöpfung der endogenen Insulinproduktion zurückzuführen sei. Die Versagerquote betrug 7,8 %. Ähnliche Resultate habe auch Nabarro gefunden.

Nach Duncan und Baird beträgt die Gesamtversagerrate, ohne Berücksichtigung der Ursachen, 65 %. Klinische Untersuchungen haben gezeigt, dass in 5 % - 10 % aller anfangs gut eingestellten Fälle eine echte Resistenz gegenüber der hypoglykämischen Wirkung der Sulfonylharnstoffe zustande kommt.

Markkanen und Mitarbeiter teilen ihre Erfahrungen über eine Serie von 262 Diabetikern mit, die 28 oder 42 Monate vorher mit Sulfonylharnstoffen eingestellt worden waren. Unter 148 Patienten, die vorher nur Diät gehalten hatten, waren 18 % Primärversager und unter den weiter behandelten Patienten 27 % Spätversager. Unter diesen Spätversagern befanden sich Patienten, die man für die orale Therapie sehr geeignet gehalten hatte. In einer Gruppe von 114 insulinvorbehandelten Patienten betrug die Primärversagerrate 56 %. Bei den anfangs gut ansprechenden Patienten versagte die Therapie später in weiteren 50 %.

1961 Skillman und Mitarbeiter stellten fest, dass in ihrem Patientengut die monatliche Spätversagerrate für Tolbutamid 2,5 % und für Chlorpropamid 1 % betrug.

Nach Schöffling, Pfeiffer, Ditschuneit, Federlin und Wildenberger wird die zunehmende Verschlechterung der Inselnfunktion, d.h. der Übergang von inkompletter in die komplette Inselinsuffizienz, durch Sulfonylharnstoffe nicht verhindert. Die Behandlungsfähigkeit steht in sicherer Beziehung zu Manifestationsalter, Dauer der Insulinvorbehandlung, bisherigem Insulinbedarf, Konstitutionstyp und Körpergewicht. Anhand von Beobachtungen von 1691 Patienten während der vergangenen fünf Jahre

ergaben sich 16,7 % Sekundärversager gegenüber 7,8 % bei früheren Untersuchungen. Bei annähernd zwei Drittel dieser Fälle musste die Therapie jedoch erst im zweiten bis fünften Behandlungsjahr abgebrochen werden. Anhand von Beobachtungen von 1218 Patienten, die mehr als zwei Monate Tabletten erhalten hatten, wurde eine kumulative Verbreiterungskurve aufgestellt, die zeigt, dass ganz gleichmässig etwa 8 % der behandelten Fälle pro Jahr ihr Sekundärversagen erleben. Eine Versagerquote von über 40 % ist für diejenigen Fälle zu verzeichnen, die über fünf Jahre mit Tabletten behandelt worden sind. Nach zehn Jahren dürfte folglich ein grosser Teil der Altersdiabetiker nicht mehr mit Sulfonylharnstoffen zu führen sein.

Seige und Mitarbeiter stellten bei 2016 Kranken eine Spätversagerquote von 20,1 % fest. Der in den ersten Jahren häufig diskutierte Zeitpunkt des Sekundärversagens der Tablettentherapie hat sich bei langfristigen Beobachtungen nicht mehr auf den Zeitpunkt von sechs bis zwölf Monaten beschränken lassen. Ein Vergleich der Zeitpunkte des Sekundärversagens bei 461 Patienten mit der Dauer der erfolgreichen Tablettentherapie aller Patienten zeigt, dass die Versagerquote im ganzen Beobachtungszeitraum zwischen 25 % - 34 % liegt. Unter den Ursachen der Beendigung der Tablettentherapie stand die Stoffwechseldekompensation mit 65 % stark im Vordergrund. Die rein klinischen Beobachtungen zeigten, dass eine derartige Stoffwechseldekompensation sehr oft auf eine unregelmässige Diätführung zurückzuführen war.

Bibergeil konnte 276 Patienten, die 1955 bis 1957 auf Sulfonylharnstoffe eingestellt worden waren, nachuntersuchen. Davon waren 71 % zu Spätversagern geworden. Bei einer Analyse stellte sich heraus, dass der weitaus überwiegende Teil von vornherein nicht optimal eingestellt war. Nur bei 20 der 196 Versager waren die Einstellungsbedingungen optimal, was 7,2 % echten Spätversagern entspräche. Von den insgesamt 276 Patienten erfüllten aber lediglich 39 alle heute geforderten Einstellungsbedingungen; darauf bezogen stellen diese 20 Versager über die Hälfte der als optimal geeignet geltenden Patienten dar.

H. Otto hatte nach fünfjähriger Sulfonylharnstofftherapie bei pyknisch-adipösen Patienten eine Erfolgsrate von 90 %, bei asthenisch-leptosom-mageren Patienten jedoch nur von 30 % zu verzeichnen.

Mehnert und Mitarbeiter führen aus, dass der Prozentsatz der echten Spätversager mit 3,8 % erheblich unter jenen Zahlen liegt, die für die Stoffwechselverschlechterungen unter alleiniger Diätbehandlung oder Insulintherapie ermittelt wurden.

1962

Stowers, Harvard und Brewsher teilen ihre Erfahrungen in der Therapie mit Chlorpropamid und Tolbutamid mit. Bei 267 mit Chlorpropamid

behandelten Patienten betrug die Gesamtversagerrate 7,9 %, und zwar 2,3 % Diätversager und 5,6 % echte Spätversager. Unter Tolbutamid (66 Patienten) waren 3 % Diätversager und 15 % echte Spätversager.

Pfeiffer registrierte anhand von Beobachtung von 1961 Kranken 283 Sekundärversager (14,4 %). Der Hauptanteil der Sekundärversager wurde mit 24,3 % während des siebenten bis zwölften Behandlungsmonats registriert.

Beringer führt das Versagen der Therapie mit Sucrida-Berna (37 % innerhalb von zwei Jahren) auf veränderte Ansprechbarkeit auf ein bestimmtes Medikament zurück. 72 von 75 Fällen sprachen auf D 860 oder BZ 55 noch günstig an. Eine Erschöpfung des Inselorgans konnte nicht nachgewiesen werden.

Von Camerini-Davalos und Marble liegen anhand von Beobachtung von 1965 Patienten folgende Ergebnisse vor:

	Zahl der Fälle	% von 432	% von 1965
Verkapptes Primärversagen	110	25	5,6
Diätversagen	68	16	3,5
Unzureichende Dosierung des Medikaments (0,5-1,5 g)	163	38	8,3
Vorübergehendes Versagen wegen Stress-Situationen	18	5	0,9
Echtes Spätversagen	17	16	3,7
Gesamtzahlen	432	100	22,0

Pfeiffer und Ditschuneit fanden eine jährliche Versagerquote von 6 % - 11 %; als Mittelwert ergaben sich 8 %. Die Sekundärversager hatten zunächst eine gute Dauerstoffwechsellage gezeigt; sie waren weder falsch ausgewählt, noch hatte sich ihr Körpergewicht verändert!

Krall und Bradley fanden unter 200 mit Tolbutamid behandelten Kranken 29,5 % Spätversager. Nach Ausschluss aller anderen Faktoren verblieben 6,5 % Sekundärversager, bei denen eine echte Resistenz gegen Tolbutamid angenommen werden musste.

1963 Mehner und Mahrhofer berichten vom Verhalten von 228 Diabetikern, die mit Sulfonylharnstoffen behandelt wurden. Erfolgreiche Behandlung 61,5 %, Primärversager 24,3 %, verkappte Primärversager 3,8 %, Versager aus verschiedenen Gründen 0,8 %, Diätversager 5,8 % und Sekundärversager 3,8 %. Die Mindestdauer der erfolgreichen Behandlung betrug zwei Jahre.

b) Besprechung der eigenen Ergebnisse

Bei einer genauen Analyse des gesamten Krankengutes nach den oben angegebenen Richtlinien konnte festgestellt werden, dass 66 % der Sulfonylharnstoff-behandelten Patienten über mehrere Jahre gut einzustellen waren. Bei 16,3 % der Patienten (Primärversager) war ein Versagen der Therapie bereits innerhalb der ersten vier Wochen festzustellen, d.h. diese Diabetiker waren von vornherein nicht für die orale Therapie geeignet. Bei insgesamt 17,7 % der Patienten musste die Therapie nach einem Zeitraum von mehr als vier Wochen abgesetzt werden. 4,6 % der Diabetiker erwiesen sich jedoch als verkappte Primärversager. Bei weiteren 0,5 % wurde ein Versagen infolge interkurrenter Infekte oder wegen einer aus anderen Gründen indizierten Steroidtherapie festgestellt. 9,1 % waren Diätversager, deren Stoffwechselverschlechterung mit einer erheblichen Gewichtszunahme einherging. Nur bei 3,5 % der mit Sulfonylharnstoffen behandelten Patienten versagte die Therapie aus ungeklärten Gründen (Tab. 1 und Abb. 1).

Bei der Auswertung unserer Ergebnisse fällt auf, dass trotz einer nunmehr bis zu acht Jahren bestehenden Behandlungsdauer die Ergebnisse bezüglich des Sekundärversagens wesentlich günstiger sind, als bei einigen anderen Autoren. Andererseits gibt es nur wenige Publikationen über Sulfonylharnstoffe, bei denen innerhalb eines ausgesuchten, d.h. offenbar gemäss verschiedener Kriterien für die Sulfonylharnstofftherapie geeigneten Patientengutes ein so hoher Anteil an Primärversagern festgestellt wurde. Unter diesem Gesichtswinkel nähert sich die Zahl unserer Gesamtversager (34,0 %) durchaus jenen Zahlen, die andere Autoren für das Spätversagen in einem solchen Behandlungsabschnitt angegeben haben.

Da in der Diabetikerambulanz der Medizinischen Universitätspoliklinik München für Neueinstellungen auf Sulfonylharnstoffe grundsätzlich weitgehende Harnzuckerfreiheit und annähernd Normoglykämie gefordert wird, ist es nicht verwunderlich, dass ein grosser Prozentsatz von Diabetikern trotz scheinbar günstiger Vorbedingungen (hohes Diabetesmanifestationsalter, niedriger vorher bestehender Insulinbedarf) doch zu Primärversagern dieser Therapieform wurde und einer anderen Behandlung (zusätzliche Verabreichung von Biguaniden oder Injektion von Insulin) zugeführt werden musste. Es ist unseres Erachtens eine solche Unterscheidung von prinzipieller Bedeutung für die Beurteilung des Wertes oder Unwertes oraler Antidiabetika, da wesentlich leichter, aber auch zuverlässiger, über den Nutzen eines oralen Antidiabetikums ein Urteil abgegeben werden kann, wenn von Anfang an strenge Masstäbe angelegt wurden. So ist es z.B. bei Patienten, bei denen man von Anfang an 20–30 g Harnzucker tolerieren und erst bei weiterer Verschlechterung ein Spätversagen an-

nehmen würde, eine willkürliche Ermessensfrage, bei welchem Ausmass der Glykosurie man dieses "Spätversagen" als existent ansieht. Solche Fälle müssen eben als Primärversager betrachtet und rechtzeitig aus dem mit Sulfonylharnstoffen behandelten Patientengut eliminiert werden. Dennoch erwies es sich in einem gewissen Prozentsatz als notwendig, Patienten nachträglich noch als verkappte Primärversager zu deklarieren, da zugegeben werden musste, dass sie den Ansprüchen einer strengen Stoffwechselkontrolle von Anfang an nicht genügt hatten und nur versuchsweise auf Sulfonylharnstoffe eingestellt worden waren. Bekanntlich spielt bei solchen Erwägungen auch das Drängen der Patienten eine nicht zu unterschätzende Rolle, die, wenn irgend möglich, eine Insulinbehandlung vermeiden wollen.

Von besonderer Wichtigkeit ist das Problem der Diätversager, die immerhin 9,1 % aller unserer mit Sulfonylharnstoffen behandelten Patienten ausmachen. Wir halten es unter allen Umständen für erforderlich, dass diese Gruppe besonders betrachtet und nicht in die "echten Spätversager" einbezogen wird. Diabetiker, die trotz der Verordnung einer knappen Diät erheblich an Gewicht zunehmen und dann nicht mehr auf Sulfonylharnstoffe ansprechen, können keineswegs als echte Sekundärversager angesehen werden. Um einen Vergleich mit anderen Beurteilungen in der Medizin zu ziehen, kann man sagen, dass ja der Wert einer Labormethode auch nur dann zu beurteilen ist, wenn einwandfreie Vorbedingungen bestehen. Es ist mit anderen Worten also nicht möglich, den Wert einer Therapieform oder den Wert einer Untersuchungsmethode richtig einzuschätzen, wenn nicht alle dieses Urteil beeinträchtigenden Faktoren ausgeschaltet wurden. Unter solchen Gesichtspunkten betrachtet, ist das echte Spätversagen, d. h. das Versagen der Sulfonylharnstofftherapie nach mehr als vier Wochen aus ungeklärten Gründen, nach wie vor als gering anzusehen.

In welcher Weise das Körpergewicht für den Dauererfolg der Sulfonylharnstofftherapie von Bedeutung ist, geht aus den in Tabelle 1 und Abbildung 2 festgehaltenen Ergebnissen hervor. Dabei zeigt sich, dass signifikante Unterschiede zwischen dem durchschnittlichen Übergewicht der Diätversager zu dem der Therapieerfolge, Primärversager und Sekundärversager bestehen, dass aber interessanterweise auch die Sekundärversager sich in ihrem besonders niedrigen durchschnittlichen Übergewicht signifikant gegenüber Therapieerfolgen und Primärversagern unterscheiden. Wenn man bedenkt, dass bei älteren Menschen und bei der in Süddeutschland vorherrschenden Konstitution die Bewertung nach Broca einen zu strengen Masstab darstellt, darf man verallgemeinernd sagen, dass die Sekundärversager normal- oder sogar etwas untergewichtig sind, dass die erfolgreich behandelten Patienten und die Primärversager ca. 10 kg, und dass die Diätversager ca. 20 kg Übergewicht haben. Angesichts dieser Ergebnisse ist festzustellen, dass die Herausnahme der Diätversager mit dem 20 kg höheren Übergewicht aus der Gruppe der Sekundärversager sicherlich berechtigt

ist. Ausserdem ist bemerkenswert, dass schon von Anfang an für mehr asthenische Diabetestypen ein schlechterer Erfolg der Sulfonylharnstofftherapie beschrieben wurde (2, 19, 28, 29, 31), was in diesem Falle auch für die Sekundärversager zuträfe.

Offen bleibt natürlich die Frage, warum ein solches Verhalten nicht auch bei den Primärversagern zu beobachten ist. Zu diskutieren ist allerdings, ob nicht eine weitgehende diätetische Ignoranz schon innerhalb der ersten vier Wochen vorgelegen hatte, die dann eine Fortsetzung der Therapie infolge der schlechten Ergebnisse nicht erlaubte. Über Diätversager der ersten vier Wochen können unsere Untersuchungen keine exakte Auskunft geben. Das unterschiedliche Übergewicht von Sekundärversagern und Primärversagern mag zum Teil allerdings auch darauf beruhen, dass die Sekundärversager nach anfänglichem Therapieerfolg stets über einen längeren Zeitraum schlecht eingestellt waren, ehe man sich zu einem Therapiewechsel entschloss, während bei den Primärversagern die Behandlung bereits innerhalb der ersten vier Wochen oder sogar nach wenigen Tagen wegen des Misserfolgs der Therapie geändert wurde. In diesem Zeitraum der längeren Stoffwechselentgleisung bei den Sekundärversagern kommt es dabei mit Sicherheit zu einer Gewichtsabnahme infolge der Wasser- und Glucoseverluste. Alles im Ganzen gesehen glaubten wir allerdings, dass der zuerst erwähnte Konstitutionsfaktor für das niedrige Körpergewicht der Sekundärversager eine grössere Rolle spielt. Wenn unter den Therapieerfolgen immer noch ein erhebliches Übergewicht festzustellen ist, dann erhebt sich die berechtigte Frage, ob nicht bei vielen dieser Patienten später noch ein Diätversagen zu erwarten ist, bzw. ob der augenblickliche gute Behandlungserfolg nicht mehr auf den geringen Schweregrad der Stoffwechselstörung zurückzuführen ist, als auf den Erfolg der therapeutischen Bemühungen.

Von besonderem Interesse sind schliesslich Untersuchungen, die zur Progredienz der Spätversagerquoten innerhalb verschiedener Behandlungsjahre Stellung nehmen, da -wie bei der Besprechung des Schrifttums gezeigt wurde- verschiedene Autoren auf eine beständige und kontinuierliche Zunahme der echten Spätversager hingewiesen haben. Nach unseren Ergebnissen ist ein solches Verhalten -wie aus Tabelle 2 und den Abbildungen 3 und 4 ersichtlich ist- nicht feststellbar. In Abbildung 3 wurde eine Darstellungsweise gewählt, aus der die Erfolge oder Misserfolge der Sulfonylharnstofftherapie innerhalb eines der verschiedenen Behandlungsjahre zu erkennen sind. Dabei zeigt sich, dass gemäss der Definition natürlich nur im ersten Jahr Primärversager und verkappte Primärversager zu ermitteln sind.

Sogenannte Infekt- und Steroidversager sind in unserem Patientengut ausserordentlich selten; nur jeweils bei einem Patienten machte eine Cholangitis bzw. eine notwendig gewordene Cortisonbehandlung einen Therapiewechsel, infolge dauernder Verschlechterung der Stoffwechsellaage, erforderlich.

Von besonderer Wichtigkeit ist nun die Frage, ob die Diätversager und vor allem die Sekundärversager im Lauf der Jahre beständig und beträchtlich zunehmen. Nach unseren Ergebnissen hat es den Anschein, als wären Diätversager in allen Behandlungsjahren möglich, und als käme es hinsichtlich des echten Spätversagens allmählich zu einem Sistieren. Dies ist auch aus Abbildung 4 zu erkennen, in der der Therapieerfolg von 340 Diabetikern (ohne Primärversager und verkappte Primärversager) über verschiedene Behandlungsabschnitte hin registriert wurde. Man kann dabei und aus Tabelle 2 erkennen, dass durchaus die Möglichkeit eines allmählichen Erlöschens des Phänomens der Sekundärversager und vielleicht, wenn auch nicht so deutlich, der Diätversager besteht. Die Beurteilung des mehr als drei Jahre behandelten Krankengutes wird allerdings erschwert, wenn auch nicht entscheidend beeinträchtigt, durch die geringen absoluten Patientenzahlen. Es hat fast den Anschein, als fände eine Art "Selbstreinigung" des für die Sulfonylharnstofftherapie vorgesehenen Patientengutes statt. Ob in der Tat das Phänomen des echten Spätversagens nach einigen Jahren ganz oder doch wenigstens beinahe zum Erlöschen kommt und ob die für die Behandlung übrig gebliebenen Patienten besonders zuverlässig und gegen die Anfechtungen des Diätversagens gefeit sind, müsste eine noch längere Beobachtung an noch mehr Patienten ergeben. Das durchschnittliche Übergewicht der erfolgreich behandelten Patienten, die bereits im sechsten, siebten oder achten Behandlungsjahr stehen, spricht mit 7,9 kg bzw. 15,2 kg bzw. 11,2 kg allerdings nur teilweise für diese These; denn das durchschnittliche Übergewicht aller derzeitigen Therapieerfolge betrug ja bekanntlich 13,6 kg nach Broca und unterschied sich somit praktisch nicht von dem der genannten Behandlungsjahre.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Da in der Literatur bezüglich des Dauererfolges der Sulfonylharnstofftherapie Uneinigkeit besteht, sollte versucht werden, nach bestimmten, genau festgelegten Kriterien die Sekundärversager dieser Therapieform zu ermitteln. Zu diesem Zweck wurden die Krankengeschichten der mit Sulfonylharnstoffen behandelten Patienten der Diabetikerambulanz der Medizinischen Poliklinik durchgesehen und ausgewertet; die Ergebnisse wurden anhand der vorliegenden Berichte im Schrifttum diskutiert.

Die Zahl der echten Spätversager im gesamten, sorgfältig analysierten Krankengut von 430 Fällen ist, bei einer Behandlungszeit bis zu acht Jahren, mit 3,5 % ausserordentlich gering. Im Gegensatz zur Meinung anderer Autoren konnte eine rapide Zunahme der Spätversager nach mehrjähriger Behandlung nicht festgestellt werden; verschiedene Befunde sprechen vielmehr dafür, dass die an sich bereits niedrige Spätversagerquote in späteren Behandlungsjahren noch niedriger wird, als dem Gesamtprozentsatz von 3,5 % entspricht. Der Dauererfolg der Sulfonylharnstofftherapie ist nicht durch diese im Rahmen des Normalen liegende Verschlechterung, die im Laufe eines Diabetes beobachtet wird, gefährdet, als vielmehr durch drei andere hiervon unabhängige Faktoren:

1) Ein hoher Prozentsatz von Patienten, bei denen man auf Grund ihres hohen Diabetesmanifestationsalters und eventuell vorher bestehenden niedrigen Insulinbedarfes ein Ansprechen auf die Sulfonylharnstofftherapie erwarten konnte, erweist sich innerhalb der ersten vier Wochen als Primärversager.

2) In anderen Fällen, die trotz ungenügender Stoffwechselwerte länger als vier Wochen mit Sulfonylharnstoffen behandelt wurden, muss nachträglich das Misslingen des Therapieversuches und damit eine falsche Indikationsstellung zugegeben werden (verkappte Primärversager).

3) Eine überragende, insgesamt noch nicht abzuschätzende Rolle spielt die mangelhafte Einhaltung der Diät seitens vieler Patienten. Hier können nur ständige Belehrungen und Versuche, das Wissen der Diabetiker über die Diät zu heben, helfen.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

- 1) Behringer, A.: Zwei Jahre orale Diabetestherapie mit Sucrida-Berna.
Wien. med. Wschr., 14, 275-277, 1962.
- 2) Bertram, F.: Über orale Behandlung des Diabetes mellitus.
Wien. med. Wschr., 47, 965-967, 1956.
- 3) Bertram, F., E. Bendfeld, H. Otto:
Indikationen und Erfolge der peroralen Behandlung des
Diabetes mellitus mit einem Sulfonylharnstoffderivat.
Dtsch. med. Wschr., 8, 274-278, 1956.
- 4) Bibergeil, H.: Ein Beitrag zu den Spätergebnissen der Sulfonylharn-
stofftherapie.
Med. Klin., 42, 1786, 1961.
- 5) Blöch, J., A. Lenhardt:
Rastinon, ein perorales Antidiabeticum ohne anti-
bakterielle Wirkung.
Wien. med. Wschr. 45, 917-919, 1957.
- 6) Broglie, J., G. Voss, E. G. Berg, O. Rühling:
Erfahrungen bei langfristiger peroraler Behandlung des
Diabetes mellitus mit dem Sulfonylharnstoffpräparat
Nadisan.
Medizinische, 36, 1296-1298, 1957.
- 7) Camerini-Davalos, R., H. F. Root, A. Marble:
Clinical experience with Carbutamide (BZ 55).
Diabetes, 6, 74-77, 1957.
- 8) Camerini-Davalos, R., A. Marble:
Incidence and causes of secondary failure in treatment
with tolbutamide. Experience with 2500 patients treated
up to five years.
J. A. M. A., 181, 1, 1-4, 1962.
- 9) Christoffel, P.: Dauerdosierung und Verschiedenwertigkeit oraler Anti-
diabetika, sowie Insulinbedarf nach deren erfolgloser
Verwendung.
Mediz., 10, 414, 1959.

- 10) Dotevall, G.: Secondary resistance in oral treatment of diabetes mellitus.
Acta. med. scandinav., 161, fasc. 3, 251-256, 1958.
- 11) Duncan, L.J.P., J.D. Baird:
Compounds administered orally in the treatment of diabetes mellitus.
Pharm. Rev., Vol. 12, 1, 91-158, 1960.
- 12) Engelhard, H.: "Resistenz" bei peroraler Diabetestherapie.
Medizin., 46, 1639-1641, 1956.
- 13) Franke, H., J. Fuchs:
Ein neues antidiabetisches Prinzip.
Dtsch. med. Wschr., 40, 1449-1452, 1955.
- 14) Hauk, G., H. Marning:
Stoffwechseluntersuchungen mit oral wirksamen hypoglycaemisierenden Substanzen bei Diabetikern.
Ärztl. Wschr., 14, 38, 731-735, 1959.
- 15) Heinsen, H.A.: Über die sogenannten Spätversager der peroralen Diabetestherapie.
Endokrin., 36, 3/4, 229-236, 1958.
- 16) Heinsen, H.A., H. Hagen:
Kritisches zur peroralen Diabetestherapie.
Med. Klin., 39, 1217-1221, 1956.
- 17) Höpker, W.: Insulinbedarfsminimum und Sulfonylharnstoffbehandlung des Diabetes mellitus.
Klin. Wschr., 13, 668-672, 1957.
- 18) Hofstetter, I.R. et Cl. Ramel:
L' application des sulfonylurées au traitement du diabète sucré.
Schweiz. med. Wschr., 88, 34, 821-827, 1958.
- 19) Jacobi, J., M. Kammrath:
Klinische Erfahrungen mit peroraler Diabetestherapie.
Ärztl. Wschr., 14/15, 301-305, 1956.
- 20) Joplin, G.F., Fraser, Russel, J. Vallance-Owen:
Tolbutamide control of diabetes mellitus: selection of patients and persistence of response.
Lancet, 2, 582-584, 1959.

- 21) Krall, L.P., R.F. Bradley:
"Secondary failures" in treatment of diabetes mellitus
with tolbutamide and with phenformin.
Diabetes, Suppl. Vol. 11, 88-92, 1962.
- 22) Lawter de, D.E., J.M. Moss, S. Tyroler, J.J. Canary:
Secondary failure of response to tolbutamide treatment.
J.A.M.A. Vol. 171, 13, 1786-1792, 1959.
- 23) Loubatières, A.:
Analyse du mécanisme de l'action hypoglycémisante
du P-Amino-benzène-sulfamido-thiodiazol.
Comt. rend. Soc. Biol. (Paris), 138, 766-767, 1944.
- 24) Markkanen, Antti, Oka, Marttii, Peltola, Penttii:
Carbutamide in diabetes: Report of longterm trial,
with special reference to late failures.
Brit. M.J., Vol. I, 5179, 1089-1091, 1960.
- 25) Mehnert, H., R. Camerini-Davalos, A. Marble:
Results of longterm use of tolbutamide (Orinase) in
diabetes mellitus.
J.A.M.A., Vol. 167, 7, 818-827, 1958.
- 26) Mehnert, H., E. Mahrhofer:
Zur Behandlung der Zuckerkrankheit mit oralen Anti-
diabetika.
Med. Klin. 58, 2, 65-69, 1963.
- 27) Mehnert, H., K. Mayer, H. Lohe, M. Hesse, I. Farag:
Klinische Ergebnisse nach fünf Jahren Diabetesbehand-
lung mit Sulfonylharnstoff-Präparaten (Tolbutamid und
Carbutamid).
Méd. et Hyg., 19, 510, 557-560, 1961.
- 28) Mohnike, G., H. Ulrich, E. Jutzki:
Untersuchungen zur Einstellbarkeit von Diabetikern
auf N-(4 Methyl-benzol-sulfonyl)-N' butylharnstoff
(D 860).
Klin. Wschr., 35, 17, 845-848, 1957.
- 29) Mohnike, G., H. Ulrich, E. Jutzki:
Kriterien der Einstellbarkeit von Diabetikern auf N-
(4 Methyl-benzol-sulfonyl)-N' butylharnstoff (D 860).
Dtsch. med. Wschr. 82, 36, 1514-1515, 1957.

- 30) Nabarro, J.D.N.: Br. med. Bull., 16, 255, 1960 zitiert aus Pfeiffer, E.F., H. Ditschuneit: Aktuelle Probleme der Diabetestherapie.
Dtsch. med. Wschr., 87, 45, 2290-2298, 1962.
- 31) O'Donovan, C.J.: Analysis of longterm experience with tolbutamide (Orinase) in the management of Diabetes.
Curr. Therap. Res., Vol. 1, 3, 69-87, 1959.
- 32) Otto, H.: Ergebnisse der langdauernden Therapie mit Sulfonylharnstoffen.
4^e Congrès de la Fédération internationale du Diabète. Genève, 10-14 juillet 1961. Ed. Méd. et Hyg. 688.
- 33) Otto-Bendfeldt, E., H. Otto:
Zur Frage der Spätmanifestation von Misserfolgen der oralen Diabetesbehandlung.
Arzneimittelforschung, 7a, 430-432, 1958.
- 34) Pfeiffer, E.F.: Über die klinische Anwendung der Sulfonamide als perorale Antidiabetika.
Die med. Welt, 2, 94-103, 1960.
- 35) Pfeiffer, E.F.: Grundlagen und Perspektiven der oralen Diabetes-therapie mit Sulfonylharnstoffen.
4^e Congrès de la Fédération internationale du Diabète. Genève, 10-14 juillet 1961. Ed. Méd. et Hyg. 671.
- 36) Pfeiffer, E.F.: Sulfonamide als Antidiabetika.
Die Therapiewoche, 12, 18, 816-823, 1962.
- 37) Pfeiffer, E.F., H. Ditschuneit:
Aktuelle Probleme der Diabetestherapie.
Dtsch. med. Wschr. 87, 45, 2290-2298, 1962.
- 38) Pfeiffer, E.F., K. Schöffling, H. Steigerwald, G. Treser, M. Otto:
Das Problem des Sekundärversagens in der oralen Diabetesbehandlung.
Dtsch. med. Wschr., 82, 36, 1528, 1957.
- 39) Schöffling, K., E. F. Pfeiffer, H. Ditschuneit, K. Federlin, H. Wildenberger:
Fünf Jahre Sulfonylharnstofftherapie des Diabetes mellitus.
Die med. Welt, 16, 827-835, 1961.

- 40) Seidler, I., G. Stötter:
Drei Jahre Rastinonbehandlung.
3. Kongress der internationalen Diabetes-Federation.
Düsseldorf, 21.-25. Juli 1959.
G. Thieme Verlag.
- 41) Seige, K., E. Luschnitz, B. Beckmann, H. Hartmann, H. Matzkowski:
Orale Diabetestherapie.
Therapeut. Umschau / Revue Thérapeutique, 12,
484-488, 1961.
- 42) Skillman, A., G.I. Hamwi, H. Driskill, M. H. Penrose:
Oral hypoglycemic therapie. Longterm results in older
diabetic patients:
Geriatrics Vol. 16, 5, 209-217, 1961.
- 43) Stötter, G.:
Erfahrungsbericht über eineinhalb Jahre perorale
Diabetestherapie mit Rastinon.
Ärztl. Monatsschr. 17, 629-634, 1957.
- 44) Stowers, J. M., Harvard, P. D, Brewscher:
The longterm use of sulfonylureas in diabetes mellitus.
The Lancet, 1, 122-124, 1962.
- 45) Stratmann, F. W.:
Über Spätversager der peroralen Diabetestherapie und
ihre kombinierte Behandlung.
Med. Klin., 52, 15, 589-591, 1957.
- 46) Stratmann, F. W.:
Zur Frage der "Gefährlichkeit" der Diabetesbehandlung
mit Sulfonylharnstoffen.
Medizinische, 21, 1014, 1959.
- 47) Strauzenberg, S. E., H. Haller, H. Meyer:
Beitrag zum Problem der Versagerfälle bei der peroralen
Diabetestherapie.
Münch. med. Wschr. 40, 1535-1540, 1958.

Herrn Priv. - Doz. Dr. H. MEHNERT danke ich für die Überlassung des Themas und für seine liebenswürdige Hilfe, mit der er mir stets bei allen Schwierigkeiten meiner Arbeit zur Seite stand.

Herrn Prof. Dr. W. SEITZ danke ich für die Ermöglichung der vorliegenden Arbeit.

LEBENS LAUF

Am 28.10.1940 wurde ich, Emma Reisner, als Tochter des Diplom-Kaufmanns Karl Reisner und seiner Ehefrau Emma Kunigunde, geb. Böck, in München geboren. Vom Herbst 1946 bis zum Sommer 1950 besuchte ich die Volksschule und trat im September 1950 in das Mädchenrealgymnasium der Armen Schulschwestern am Anger zu München über, wo ich im Juli 1959 die Reifeprüfung ablegte. Vom Wintersemester 1959 bis einschliesslich Sommersemester 1965 studierte ich an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München Medizin. Im Februar 1966 habe ich das medizinische Staatsexamen bestanden.

